

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

100-22005 / 00543

RO/1 2000.03.09

RBC'D	09 MAR 2000
N.I.P.O	PCT

09601799
대한민국 특허청
**KOREAN INDUSTRIAL
PROPERTY OFFICE**

EJV

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Industrial
Property Office.

출원번호 : 특허출원 1999년 제 6057 호
Application Number

출원년월일 : 1999년 02월 24일
Date of Application

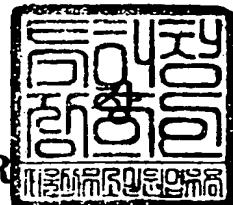
출원인 : 동화약품공업주식회사
Applicant(s)



2000년 02월 07일

특허청

COMMISSIONER





919980002838



10111010000000000000

방 식 심 사 란	당 당	심 사 관

* 구선천서류신청 *

특허 서종완특허

(1999-6057)

【서류명】 특허 2/1 ~ 3

【권리구분】 특허

【수신처】 특허청장

【제출일자】 1999.02.24

【발명의 국문명칭】 디클로페낙나트륨을 포함하는 직장투여용 조성을

【발명의 영문명칭】 Liquid suppository composition containing diclofenac sodium

【출원인】

【명칭】 동화약품공업 주식회사

【출원인코드】 1-1998-001021-1

【대리인】

【성명】 서종완

【대리인코드】 9-1998-000283-8

【포괄위임등록번호】 1999-019952-1

【발명자】

【성명의 국문표기】 윤성준

【성명의 영문표기】 YOON, Sung June

【주민등록번호】 461228-1011315

【우편번호】 151-015

【주소】 서울특별시 관악구 신림5동 1420-11

【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 유제만

【성명의 영문표기】 RYU, Jei Man

【주민등록번호】 561125-1029516

【우편번호】 431-054

【주소】 경기도 안양시 동안구 부흥동 관악아파트 136동 103호

【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 정재희

【성명의 영문표기】 JUNG, Jae Hee

【주민등록번호】 650725-2162114

【우편번호】 120-092

【주소】 서울특별시 서대문구 홍제2동 82번지 한양아파트 104동 1307호

【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 조수진

【성명의 영문표기】 CHO,Su Jin

【주민등록번호】 731104-2100916

【우편번호】 156-090

【주소】 서울특별시 동작구 사당동 105번지 신동아아파트 408동 708호

【국적】 KR

【취지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다.

대리인

서종완 (인)

【수수료】

【기본출원료】	18	면	29,000	원
---------	----	---	--------	---

【가산출원료】	0	면	0	원
---------	---	---	---	---

【우선권주장료】	0	건	0	원
----------	---	---	---	---

【심사청구료】	0	항	0	원
---------	---	---	---	---

【합계】			29,000	원
------	--	--	--------	---

【첨부서류】 1.요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 디클로페낙나트륨 및 폴록사默 혼합물을 포함하고 폴리에틸렌옥사이드 또는 폴리비닐피롤리돈 중에서 선택되어진 1종 이상의 고분자를 포함하는 직장 투여용 조성물로서 직장 투여시 이물감이나 불편함이 없고 투약이 용이하며 투약 후 항문에서 빠져나오지 않고 대장말단으로 이행되지 않는 디클로페낙나트륨을 포함하는 직장 투여용 조성물에 관한 것이다.

【대표도】

도 1

【색인어】

좌제 조성물

【명세서】

【발명의 명칭】

디클로페낙나트륨을 포함하는 직장투여용 조성물{Liquid suppository composition containing diclofenac sodium}

【도면의 간단한 설명】

제1도는 본 발명에 따르는 조성물의 용출실험 결과를 나타내는 그래프이다.

제2도는 본 발명에 따른 조성물의 직장투여 삽입전의 직장점막 현미경 사진(A)과 직장투여 삽입 후 6시간이 경과된 뒤의 직장점막 현미경 사진(B)이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

본 발명은 디클로페낙나트륨을 포함하는 직장 투여용 조성물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 디클로페낙나트륨 및 폴록사머 혼합물을 포함하고 폴리에틸렌옥사이드 또는 폴리비닐피롤리돈 중에서 선택되어진 1종 이상의 고분자를 포함하는 직장 투여용 조성물에 관한 것이다.

디클로페낙나트륨은 소염, 진통 및 해열제로 사용되고 있는 비스테로이드성 항염증제(NSAID)중의 하나이며, 인도메타신, 페닐부타존 및 아세틸살리실산 등과 비슷한 해열작용이 있으며 자궁수축, 혈압강하 및 월경불순 등에도 약효를 나타내고 있다. 디클로페낙나트륨은 경구로 투여하면 위장관에서는 완전흡수가 이루어지는 대신 위궤양, 위장내출혈 및 천공 등의 위장관내 부작용을 나타낸다고 알려져

있다. 이러한 경구투여시의 위장관내 여러 가지 부작용들을 해소하기 위하여 디클로페낙나트륨 좌제 제형이 이미 알려져 있는데 이 제형은 일반적인 좌제의 특징을 가지고 있을 뿐만 아니라 투여시 급격한 혈중농도의 상승에 따른 부작용과 하루 2회로 투여횟수가 많다는 단점도 지니고 있다. 이러한 단점은 약물의 방출속도를 지연시킬 수 있는 성분을 좌제의 기제와 적절히 조합하여 서방화 하면 개선이 가능하나, 이런 성분들은 유성기제와 함께 가열하여도 용해되지 않고 분산된 상태로 유지되는 경우가 많으며 따라서 이러한 제형을 개발할 때에는 배합성분이 유성기제 중에 균일하게 분산되도록 하여 좌제를 제조하는 기술이 중요하다. 이러한 기술로는 지방산에스테르의 배합량을 변화시키거나(일본 공개특허 평 2-73010호, 1-11618호, 7-138149호, 소 64-63512호) 기존의 고용점 좌제의 기제에 수소레시틴을 첨가하여 약물의 용출을 조절하는 기술(일본특허 소 63-14716호) 그리고 폴리글리세린 지방산에스테르 등을 첨가하는 기술 등이 있으나 이들은 단순히 서방화 성분의 첨가량을 조절하는 내용이기 때문에 약물적용의 폭이 넓지 않으며, 이외에도 기존 고형 좌제에 수분을 함유하는 고분자를 첨가하여 약물의 방출속도를 조절하는 기술(*Drug Develop. and Ind. Pharm.* 16(10), 1675-1686, 1990)이 있으나 이 기술은 직장내 투여시 점막 자극성이 우려된다. 또한 이러한 서방화 기술들을 적용하여 제조한 제형들도 일반적인 좌제의 특징, 즉, 투여경로의 특이성으로 인하여 식사의 영향을 받지 않으며 소아와 노인 그리고 약물 투여가 곤란한 환자에게까지도 비교적 용이하게 사용할 수 있다는 장점뿐만 아니라 생산 및 취급상의 불편, 투여시 환자들이 느끼는 이물감, 불쾌감 및 투약후 대장으로의 연동 운동으로 인한 약물의 대장 말

단으로의 이행으로 직장이 아닌 대장에서의 약물 흡수 때문에 생체내 이용률의 편 차가 큰 점 등 좌제의 일반적인 문제점들을 그대로 지니고 있다.

한편, 실온 등의 낮은 온도에서는 액체상태이나 온도가 올라가면 겔상태로 변하는 특이성 때문에 최근 폴록사머를 좌제의 기제로 선택하는 경우가 많으며 이 중에는 단순히 폴록사머와 폴록사머의 유도체인 테트로닉(Tetronic) 및 테르지톨(Tergitol) 등의 농도를 조절하여 기제의 겔화온도 범위를 조절하는 기초적인 내용(미국 특허 제4,188,373호 및 카나다 특허 제1,072,413호)이거나 폴록사머를 주기제로 하여 여기에 여러 가지 종류의 부형제를 첨가하되 직장, 피부 및 인체내의 기타 다른 체강에 적용하기 위하여 겔강도와 pH 등을 조절하는 내용(미국특허 제 4,478,822, 4,474,951, 4,474952, 4,474,752 및 4,474753호)의 시도가 이미 발표되어 있다. 그러나 위의 내용들은 기본적으로 폴록사머를 선택하여 기제의 일반적인 물성을 조절하는 특징을 나타내고 있기 때문에 직장에 적용하기에는 적절하지 않으며 이를 조성을 직장에 투여하면, 쉽게 빠져 나오거나 대장말단으로 이행하여 간 초회통과를 받을 우려가 있는 조성이기도 하다. 또한 카보머 등의 고분자 종류를 폴록사머에 첨가하여 겔화온도 및 겔강도 등을 조절하여 피부, 눈 및 직장 등의 체강에의 적용을 고려한 기술(유럽공개특허 제 551626호)이 있으나 이 기술로 제조한 기제내에 약물을 적용시 기제내로부터 약물의 용출정도 및 기제 자체의 생체부착성 등을 고려하지 못하였기 때문에 이 기술 또한 본 발명의 목적에 적절한 조성이라고 할 수는 없다. 이후, 폴록사머에 이온성 폴리사카라이드인 알긴산나트륨 또는 키토산 등을 기제로 하여 진통제 등의 약물을 체강에 적용하는 기술(미국

특허 제 5,346,703호)이 있으나, 이 기술은 물성이 좌제로서는 부적당할 뿐만 아니라 여기에 칼슘이온(Ca^{+2}) 등의 카운터 이온을 첨가하여 기체가 비가역적인 특성을 나타내게 하였기 때문에 사용 및 취급이 불편하며 또한 한가지의 폴록사머만을 사용하여 젤화온도 범위를 다양하게 조절할 수 없고 직장투여시 꼭 감안해야 할 직장 점막 손상의 정도도 심하다. 이외에도 젤 형성제로 주로 키토산 등을 주성분으로 이용한 기술(미국특허 제 4,946,870호 및 유럽공개특허 제 103995호)도 있으나 젤화온도를 정확히 조절할 수 없어 불편하며, 비록 폴록사머가 사용되었다 하더라도 흡수촉진물질을 함유하고 펩타이드 등의 약물에의 적용만을 한계를 두고 있거나 폴리사카라이드 등을 주원료로 하는 기술(국제공개특허 W094/03157 및 W094/03186)도 있으나 정확한 젤화온도, 젤강도 등의 물성조정이 용이하지 않다는 단점을 지니고 있다. 최근에 간초회통과 효과를 갖거나 위장장애 또는 위산분해로 경구투여가 부적당한 약물에 폴록사머와 알긴산나트륨 또는 키토산을 기제로 사용한 기술(국제공개특허 W097/30693 및 W097/34580)이 출원인에 의하여 알려진 바가 있으나 이는 본 발명의 디클로페낙나트륨에는 기제로서 적용될 수 없었다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

이에 본 발명자들은 상기의 직장투여의 문제점과 빈번한 투여에 따른 환자순응도를 개선한 새로운 디클로페낙나트륨을 포함하는 서방성 직장투여용 조성물로서, 첫째, 상온에서는 액상이고 체내에서는 젤상태를 유지하기 위해 젤화 온도가 30~36°C이며, 둘째, 투약이 용이하고 투약후 항문에서 빠져나오지 않도록 젤 강

도의 하한치가 하중이 없는 상태에서 약 15초 이상이고, 셋째, 대장말단으로 이행하지 않고 직장에 손상을 주지 않으며 젤화온도 및 젤강도의 조건에 부합되면서 생체부착력의 하한치가 약 50 dyne/cm^2 이상의 값을 나타내는 직장투여용 조성물을 개발하고자 하였다.

즉, 본 발명의 목적은 제조가 용이하고 경제적이며, 젤강도와 생체부착력이 우수하고 직장투여시 이물감이나 불편함이 없고 투약이 용이하며 항문에서 빠져 나오지 않으며 또한 대장말단으로 이행되지 않는 새로운 디클로페낙나트륨을 포함하는 직장투여용 조성물을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

본 발명은 디클로페낙나트륨 1~5중량%; 2종 이상의 고상 폴록사머 혼합물 25~40중량%; 및 폴리에틸렌옥사이드와 폴리비닐피롤리돈 중에서 선택된 1종 이상의 고분자 0.1~1중량%를 포함하는 직장투여용 조성물에 관한 것이다.

폴록사머는 폴리에틸렌-프로필렌글리콜 공중합체로서 저온에서는 액상이나 온도가 올라가면 젤화되는 특성을 갖는 고분자이다. 본 발명에 사용가능한 고상 폴록사머로는 고체 타입의 다양한 폴록사머의 혼합물을 사용할 수 있으며, 고상 폴록사머의 예로는, 폴록사머 407, 폴록사머 338, 폴록사머 288, 폴록사머 238 및 폴록사머 188 등이 있다. 이중에서도 실온에서 20%의 낮은 농도에서도 젤형성 능력을 지니고 있고 무독성인 고상타입의 폴록사머 407과 다른 종류의 폴록사머를 혼합하여 사용하는 것이 적정한 젤화온도 범위를 조절하기가 용이하기 때문에 바람직하

다. 특히, 폴록사머 407과 폴록사머 188을 선택하여 두 물질의 중량비를 조절하면서 폴록사머 혼합물을 제조하면 30~36°C의 적정한 젤화온도 범위를 쉽게 조정할 수 있다. 이때 폴록사머 407과 폴록사머 188은 1 : 1~1.5 중량%의 비율로 첨가하는 것이 바람직하며, 폴록사머 혼합물의 양은 전체 직장투여용 조성물의 25~40중량%가 바람직하다. 폴록사머 혼합물의 함량이 25중량% 이하일 경우에는 젤강도 및 생체부착력이 약하고 40중량% 이상일 경우에는 점도가 높아 제조에 어려움이 있다.

좌제 제조시 종래에는 젤강도 및 점막점착성을 증진시키기 위한 고분자로서 카보폴, 폴리카보필 등의 아크릴계 고분자, 히드록시프로필셀룰로오즈, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 등의 셀룰로오즈계 고분자 또는 알긴산나트륨, 키토산 등의 천연고분자가 통상 사용되어 왔으나, 이들 고분자들은 디클로페낙나트륨 용액에서의 엉김 현상이 나타나기 때문에 본 발명의 조성에는 바람직하지 아니하며, 이는 분자 말단에 포함되어 있는 카르복실기(-COOH) 및 히드록실기(-OH) 등에 의한 것으로 추측된다.

그러나 폴리에틸렌옥사이드 및 폴리비닐파롤리돈 등의 친수성 고분자들은 폴록사머 및 디클로페낙나트륨과 잘 혼합되어 맑고 투명하고 점성이 있는 용액이 되므로 본 발명의 직장투여용 조성물에 포함하는 고분자로 바람직하게 사용될 수 있다. 이는 폴리에틸렌옥사이드 또는 폴리비닐파롤리돈 등의 고분자들은 폴록사머내의 히드록실기(-OH)와 약물인 디클로페낙나트륨의 카르복실기(-COO) 및 아미노기(-NH)와 수소결합을 할 수 있기 때문에 폴록사머의 3차원적 망상구조를 더 강력하게 형성시키며 직장점막의 올리고사카라이드기와 강력하게 수소결합을 할 수 있으므로

소량으로도 젤강도 및 생체부착력을 증강시키는 역할을 하는 것으로 판단된다.

또한 상기 고분자는 그 분자량과 첨가량에 따라 점도가 달라지므로 그의 분자량과 첨가량을 적절히 조절함에 따라 치료 목적에 적합한 생체 부착력과 젤강도를 지니는 직장 투여용 조성물을 얻을 수 있으며 치료목적에 적합한 형태로 약물의 용출속도를 다양하게 조절할 수 있다. 폴리비닐피롤리돈 및 폴리에틸렌옥사이드 중에서 선택된 1종 이상의 고분자의 첨가량은 전체 조성물의 약 0.1~1.0중량%이 바람직하다. 첨가량이 전체 조성물의 0.1 중량% 이하일 경우에는 젤강도 및 생체부착력을 조절할 수 없고, 1.0 중량% 이상일 경우에는 점도가 높아 제조에 어려움이 따르기 때문이다.

폴리에틸렌옥사이드는 약 $1 \times 10^5 \sim 9 \times 10^5$ 의 분자량을 갖는 것을 사용할 수 있으며, 폴리비닐피롤리돈은 분자량이 630,000을 비롯한 다양한 분자량을 갖는 것을 사용할 수 있는데, 이들의 분자량이 작을수록 점도가 낮아지고 분자량이 커질수록 점도가 높아지게 되므로 필요에 따라 적절한 분자량의 것을 사용하여 직장 투여용 제형을 설계할 수 있다.

본 발명의 직장 투여용 조성물에는 소염·진통제인 디클로페낙나트륨, 폴록사미 및 폴리에틸렌옥사이드 또는 폴리비닐피롤리돈 중에서 선택된 고분자 이외에도 안식향산나트륨, 소르빈산칼륨 및 파라벤 계열 등의 방부제, 염산, 구연산, 수산화나트륨 등의 pH조절제 또는 메치오닌과 같은 안정화제 등 기존의 직장투여용 제형에 통상적으로 사용되는 첨가제들이 1종 이상 함유될 수 있다.

이하에서 본 발명을 실시예에 따라 더욱 상세히 설명하지만, 본 발명이 이에 국한되는 것은 아니다.

실시예 1~8

표1과 같은 조성으로 디클로페낙나트륨을 포함하는 직장투여용 조성물을 제조하였다.

비교예 1~8

실시예 1~8에 있어서, 폴리에틸렌옥사이드 또는 폴리에틸렌옥사이드 대신에 셀룰로오스계 고분자 또는 천연 고분자를 사용하여 조성물을 제조하였으며, 그 조성은 표2와 같다.

비교예 9~16

실시예 1~8에 있어서, 고분자를 포함하지 않는 것을 제외하고는 실시예 1~8과 동일한 조성으로 제조된 조성물을 각각 비교예 9~16으로 하였다.

【표 1】

(단위: g)

조 성	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8
폴록사머 407	15	15	15	17	12	14	16	13
폴록사머 188	18	19	19	19	18	18	20	17
폴리에틸렌 옥사이드 (M.W= 3×10^5)	0.1	0.3					0.2	
폴리에틸렌 옥사이드 (M.W= 9×10^5)			0.3		0.6	0.5		
폴리비닐 파클리돈				1.0				0.7
디클로페낙 나트륨	2	2	2	2	2	2	2	2
메틸파라벤	0.06		0.06		0.05		0.07	0.06
프로필 파라벤	0.02		0.03		0.05		0.03	0.04
안식향산 나트륨		0.1		0.1		0.1		
물	적량							
총량(g)	100	100	100	100	100	100	100	100

【표 2】

(단위: g)

조성	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6	비교예 7	비교예 8
폴록사머 407	13	15	14	17	15	12	11	16
폴록사머 188	19	19	21	19	17	15	16	21
폴리카보필		0.6						
카보풀	0.4						0.8	
히드록시 프로필 메틸 셀룰로오즈					0.7			
알긴산 나트륨			0.5					0.6
키토산				0.3		0.4		
디클로페낙 나트륨	2	2	2	2	2	2	2	2
메틸파라벤		0.08		0.05	0.07	0.06		0.06
프로필 파라벤		0.02		0.05	0.03	0.02		0.04
안식향산 나트륨	0.15		0.1				0.1	
물	적량							
총량(g)	100	100	100	100	100	100	100	100

실시예 1 내지 8에 따라 제조된 조성물은 맑고 투명하며 점성이 있는 직장투

여용 조성물로 형성되었으나, 비교예 1~8에 따라 제조된 조성물은 제조도중 엉김현상이 나타나면서 조성물을 제대로 만들 수 없었다. 즉, 카보풀, 폴리카보필 등의 아크릴계 고분자, 히드록시프로필메칠셀룰로오즈 등의 셀룰로오즈계 고분자 및 알긴산나트륨, 키토산 등의 천연고분자들은 디클로페낙나트륨과의 엉김현상이 나타나기 때문에 본 발명에 따른 조성물에는 적합하지 않은 것으로 나타났다.

실시예 및 비교예에 의하여 제조된 조성물들의 성능실험을 하기 실험예에 따라 실시하였다.

실험예 1: 결화온도의 측정

실시예와 비교예의 각 조성물 시료 약 10g을 20ml들이 용기에 마그네틱 바와 함께 넣고 4°C의 항온조에 장치한 다음, 마그네틱 바와 접촉하지 않도록 디지탈 온도계를 시료에 꽂았다. 일정속도로 교반하면서 온도를 1°C/분의 속도로 상승시키면서 마그네틱 바가 완전히 멈추는 온도를 젤화온도로 하였다. 그 결과를 표 3에 나타내었다.

실험 예 2: 젤강도의 측정

100ml의 메스실린더에 각 조성물 50g을 각각 넣고 36.5°C 항온조에서 30분간 평형시킨 후, 젤강도 측정기구를 메스실린더 위에 올려놓고 젤강도 기구가 내려갈 때의 시간(sec)을 측정하였다. 그 결과를 표 3에 나타내었다.

실험 예 3: 생체부착력 시험

생체부착력 측정장치의 양쪽 바이알 모두에 토끼의 직장점막을 부착하고 그 사이에 조성물을 일정량 넣은 다음, 분동을 차례로 올려놓아 바이알이 떨어지는 순간의 분동무게를 생체부착력으로 하였다. 그 결과를 표 3에 나타내었다.

실험 예 4: 항문이탈 여부의 측정

직장투여용 조성물을 쥐 경구용 존데(stomach sonde needle for rat)을 이용하여 5cm 깊이로 토끼의 항문에 삽입하고 토끼를 45도 경사로 비스듬히 놓고 30분 간 관찰하여 직장투여용 조성물이 항문 밖으로 빠져 나오지 않는 것을 적합한 것으로

로 평가하였다. 그 결과를 표 3에 나타내었다.

【표 3】

	겔화온도 (°C)	겔강도(sec)	생체부착력 (dyne/cm ²) $\times 10^2$	항문이탈 여부
실시예1	34	27.2	140	이탈하지 않음
비교예9	39	3.4	8.7	이탈
실시예2	33	34.7	347	이탈하지 않음
비교예10	38	5.6	12.5	이탈
실시예3	33	37.1	620	이탈하지 않음
비교예11	37	7.8	17.2	이탈
실시예4	33	28.3	117	이탈하지 않음
비교예12	36	9.2	25.8	이탈

상기 표 3에서 보여진 바와 같이 본 발명의 직장투여용 조성물(실시예 1~4)

의 겔화온도는 33~34°C로서 비교예 9~12의 조성물의 겔화온도인 36~39°C 보다 3~5°C 낮으며, 본 발명의 직장투여용 조성물의 겔강도 및 생체부착력은 비교예의 조성물보다 각각 약 3배~8배 및 4배 이상의 높은 값을 나타내고 있다. 상기 실험 결과에서 나타낸 바와 같이 본 발명에 따른 직장 투여용 조성물은 고분자를 포함하고 있지 않은 조성물보다 겔화온도가 낮고 적정하며 겔강도도 높으며 생체부착력이 우수하고 항문에서 이탈되지 않는 점에서 우수하였다.

실험예 5: 용출실험

실시예 2 및 3에서 제조된 직장투여용 조성물 일정량을 반투막에 넣고 양쪽을 실로 묶어 pH 6.7 인산 완충용액에서 100rpm으로 용출실험을 하였다. 1시간 간격으로 샘플링하여 분석하였다. 기존의 디클로페낙나트륨 콤파제(상품명: 볼타렌(Voltaren))와 약물의 용출 정도를 비교해 본 결과 실시예의 조성물들이 각

각 서방화의 경향을 나타내고 있었다(도 1 참조).

실험 예 6: 생체점막 손상실험

직장투여용 조성물(실시예 2 및 3) 및 기존의 디클로페낙나트륨 좌제(상품명: 볼타렌)를 위의 경구용 존데를 사용하여 5cm 깊이로 쥐의 항문에 삽입하고 6시간 경과 후 직장을 채취하여 칼로 자르고 생리 식염수로 깨끗이 씻었다. 그 직장을 10% 탄산으로 중화시킨 다음, 헤마토실린-에오신으로 염색한 후 현미경 관찰하였다. 즉, 각각 직장점막의 변화를 타입(Type) I, II 및 III로 구별하여 판단하여 본 결과 직장점막의 손상도가 가장 큰 타입III를 기준으로 볼 때 기존의 디클로페낙나트륨 좌제가 실시예 2와 3의 조성물 보다 직장점막의 조직 손상도가 2배~3배 증가함을 알 수 있었다(A. S. Reid, et al., *Int. J. Pharm.*, 40, 181(1987))(표4 참조). 또한 실시예 2의 조성물을 직장투여 삽입후 6시간이 경과된 직장점막(B)을 직장투여 삽입전의 직장점막(A)과 비교하여 볼 때 조직 손상을 발견할 수 없었다(도 2 참조).

【표 4】

직장 점막의 유형별 손상율 (단위: %)

구 분	실험동물의 수(N)	직장점막의 변화		
		타입 I ^{a)}	타입 II ^{b)}	타입 III ^{c)}
대조군	1	5.0	4.5	0.5
비교군	5	5.8± 0.60	10.4± 1.22	7.5± 3.96
실시예2	5	5.0± 0.45	9.1± 1.81	2.8± 1.09
실시예3	5	6.1± 0.57	9.2± 2.04	3.5± 2.22

* 대조군 : 비투여시

* 비교군 : 기존의 디클로페낙나트륨 좌제(상품명 : 볼타렌)

- a) 타입 I : 상피세포가 일부 떨어져 나갔거나 떨어지고 있는 상태
- b) 타입 II : 상피세포의 높이가 전반적으로 낮아진 상태
- c) 타입 III : 상피세포들의 완전히 떨어져 나가서 점막 고유층이 드러난 상태

태

실험예 7: 직장조성물 위치확인 실험

직장투여용 조성물에 청색1호 레이크 색소를 0.1% 첨가한 직장 투여용 조성물을 쥐 경구용 존데를 사용하여 5cm 깊이로 쥐의 항문에 삽입하고 5분후 및 4시간 후 쥐의 직장을 채취하여 직장 투여용 조성물의 위치를 확인하였다. 직장투여 후 5분 후나 4시간 후의 직장투여용 조성물이 대장말단으로 이행되지 않음을 확인할 수 있었다.

【발명의 효과】

상기 실험 결과에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명은 젤화온도, 젤강도, 생체부착력 및 투여부위 체류성 등에 대한 물리화학적 측면에서뿐만 아니라 직장점막의 손상 정도도 현저히 감소하였으며 조성물이 대장 말단으로 이행되지도 않고 서방성화가 가능한 특징을 가지고 있어서 좌제 조성물로서 매우 유용한 직장 투여용 조성물을 제공한다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

디클로페낙나트륨 1~5중량%; 2종 이상의 고상 폴록사머 혼합물 25~40중량%; 및 폴리에틸렌옥사이드와 폴리비닐피롤리돈 중에서 선택된 1종 이상의 고분자 0.1~1중량%를 포함하는 직장투여용 조성물.

【청구항 2】

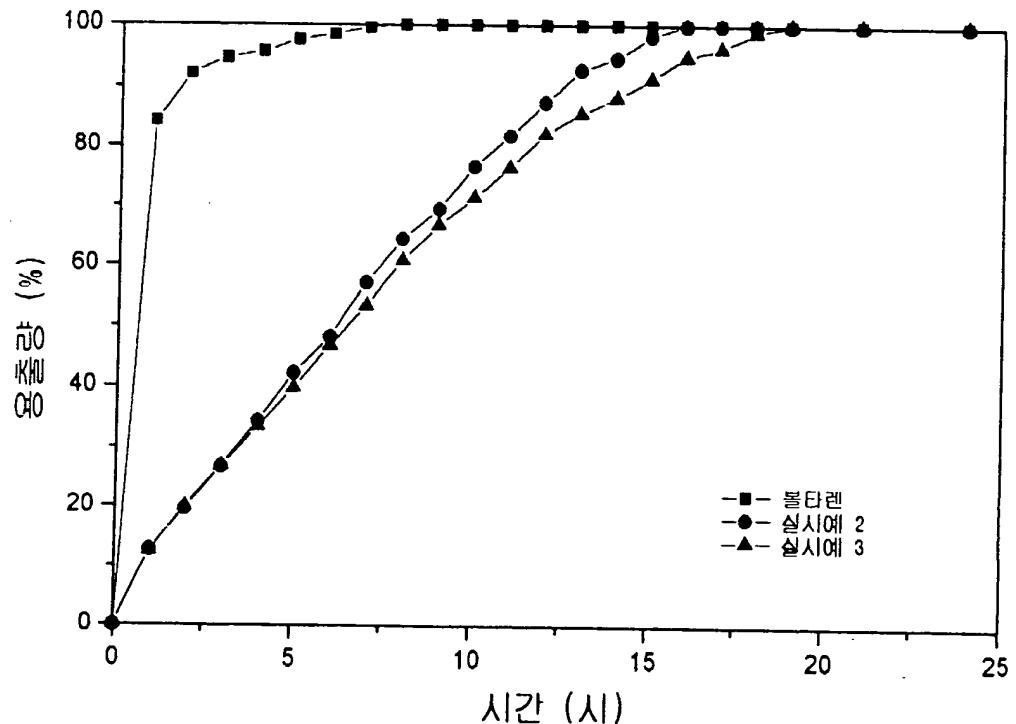
제1항에 있어서, 고상 폴록사머 혼합물이 폴록사머 407 및 폴록사머 188의 혼합물인 직장투여용 조성물.

【청구항 3】

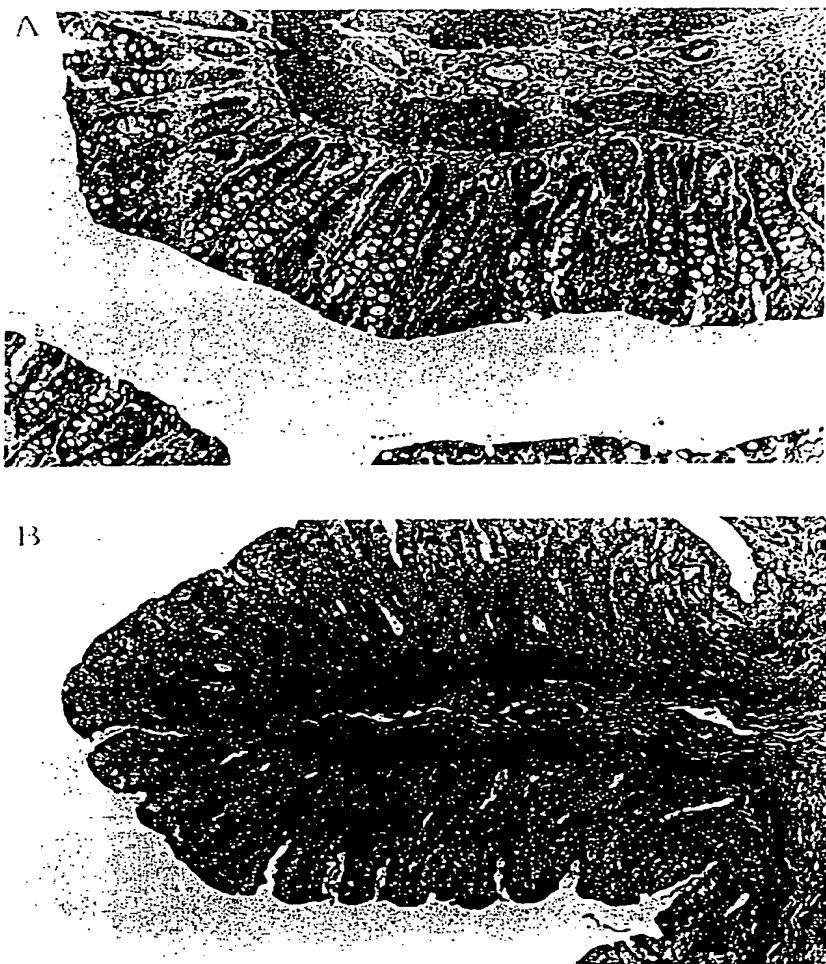
제2항에 있어서, 폴록사머 407 및 폴록사머 188의 중량비가 1 : 1~1.5중량%인 직장투여용 조성물.

【도면】

【도 1】



【도 2】



THIS PAGE BLANK (USPTO)